

ОАО "ТАТМЕДИА"  
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.72-002.2: 616.12-008.331.1-005.6

### НАРУШЕНИЯ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА И ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Елена Юрьевна Алексенко\*, Анатолий Васильевич Говорин, Светлана Матвеевна Цвингер

Читинская государственная медицинская академия

#### Реферат

**Цель.** Изучение состояния тромбоцитарного звена гемостаза и цитокинового баланса у больных с изолированным остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией.

**Методы.** У 102 пациентов с остеоартрозом исследованы показатели агрегационной функции тромбоцитов и содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ). Контролем служили данные 22 практически здоровых лиц. Агрегацию тромбоцитов оценивали с помощью стандартного турбидиметрического метода, для определения концентрации цитокинов использовали иммуноферментный анализ.

**Результаты.** Наиболее высокая агрегационная способность тромбоцитов наблюдалась у пациентов, страдающих остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией. Содержание IL-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  во всех группах больных было существенно выше контрольных. Выявлено наличие взаимосвязи между агрегационной активностью тромбоцитов и концентрацией провоспалительных цитокинов — IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ .

**Выводы.** Повышение агрегации тромбоцитов, а также наличие взаимосвязи между содержанием вышеуказанных цитокинов и агрегационной активностью тромбоцитов у пациентов, имеющих сочетание остеоартроза и артериальной гипертензии, свидетельствует о патогенетической роли этих изменений в развитии артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** остеоартроз, артериальная гипертензия, агрегация тромбоцитов, цитокины.

**DISTURBANCES OF THE THROMBOCYTE LINK OF HEMOSTASIS AND CYTOKINE BALANCE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN COMBINATION WITH HYPERTENSION.** *E.Yu. Aleksenko, A.V. Govorin, S.M. Zvinger. Chita State Medical Academy.* **Aim.** To study the state of thrombocyte link of hemostasis and cytokine balance in patients with isolated osteoarthritis in combination with arterial hypertension. **Methods.** The rates of platelet aggregation function and content of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) were studied in 102 patients with osteoarthritis. 22 practically healthy individuals served as controls. Platelet aggregation was studied using standard turbidimetric method; the concentration of cytokines was determined using immunoassay analysis. **Results.** The highest platelet aggregation was observed in patients suffering from osteoarthritis in combination with arterial hypertension. The content of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in all groups of patients was significantly higher than the control levels. Established was the presence of a relationship between platelet aggregation activity and the concentration of pro-inflammatory cytokines — IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in patients with osteoarthritis. **Conclusions.** The observed increase in platelet aggregation, as well as the relationship between the content of the above mentioned cytokines and platelet aggregation activity in patients with a combination of osteoarthritis and hypertension, suggests a pathogenetic role of these changes in the development of hypertension in this category of patients. **Key words:** osteoarthritis, hypertension, platelet aggregation, cytokines.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений — одна из основных задач современной медицины. Известно,

что у пациентов с остеоартрозом (ОА) артериальная гипертензия (АГ) встречается чаще, чем в популяции. Уровень смертности от сосудистых катастроф среди больных ОА выше, чем у людей без него в аналогичных возрастных группах [3, 6]. Основным

\* Автор для переписки: e-alexe@mail.ru

звеном в развитии фатальных сосудистых осложнений является патологическое тромбообразование, связанное с адгезией и агрегацией тромбоцитов в местах повреждения эндотелия [4]. Процесс агрегации находится во взаимосвязи с воспалительными и пролиферативными реакциями, так как активированные тромбоциты участвуют в синтезе тромбоксана А<sub>2</sub> и активации интерлейкина-1 [1, 5]. Вместе с тем изменения тромбоцитарного звена гемостаза и цитокинового баланса, а также взаимосвязь указанных процессов у больных первичным ОА изучены недостаточно.

Целью настоящего исследования являлось изучение состояния тромбоцитарного звена гемостаза и цитокинового баланса у больных изолированным ОА и в сочетании с АГ.

Было обследовано 102 пациента с первичным ОА, диагностированным в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации ревматологов России и с учетом классификационных критериев Альтмана. 1-ю группу составляли 77 пациентов с ОА и нормальным уровнем АД, 2-ю – 25 с ОА в сочетании с АГ I – II степени без поражения органов мишеней. Контролем служила группа из 22 человек без патологии суставов и АГ. Все лица, включенные в исследование, давали информированное согласие на проведение манипуляций. Обследованию не подлежали пациенты со вторичным ОА и симптоматическими АГ.

Агрегацию тромбоцитов изучали с помощью стандартного турбодиметрического метода с использованием двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола» (модель ЛА230, Россия). Оценивали степень и скорость спонтанной и индуцированной агрегации. В качестве индуктора агрегации использовали раствор адреналина в концентрации 10 мкг/мл. Содержание интерлейкинов в крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов для количественной оценки человеческих интерлейкинов в биологических жидкостях ЗАО «Вектор-Бест».

Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики для несвязанных между собой наблюдений с помощью пакета программ Statistica 6.0. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому использовались методы непараметрической статистики.

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных изолированным остеоартрозом (ОА) и в сочетании с артериальной гипертензией (АГ)**

Признаки	1-я группа больные ОА (n=77)	2-я группа больные ОА и АГ (n=25)	p
Длительность ОА, годы	4,2±3,9	6,6±4,8	<0,05#
Стадия ОА, n (%):			
I	33 (42,9)	1 (4)	<0,0001*
II	37 (48)	18(72)	<0,001*
III	7 (9,1)	6 (24)	<0,01*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,6±4,2	27,9±3,4	-
САД, мм Hg	116,2±8,2	146,4±12,7	<0,00001#
ДАД, мм Hg	74,5±7,2	91,8±12,7	<0,0001#
ЧСС, в 1 мин	70,2±10,8	73,3±10,7	-

# t критерий Стьюдента, \* критерий  $\chi^2$ .

Группы сравнивали попарно при помощи вычисления критерия Манна – Уитни и критерия  $\chi^2$ . В том случае, если распределение признака отвечало критериям нормальности, использовался t критерий Стьюдента. Корреляционный анализ выполнялся с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Достоверными считали различия между группами при  $p < 0,05$ .

При сравнении клинических характеристик у больных АГ продолжительность ОА была существенно выше ( $p < 0,05$ ). У 70 (90%) пациентов 1-й группы была I – II рентгенологические стадии ОА, у 96% из 2-й группы – II – III (табл. 1). Исследование агрегационного потенциала тромбоцитов у больных ОА с нормальным уровнем АД и в сочетании с АГ выявило наиболее выраженные изменения по кривой среднего размера агрегатов. Максимально высокая агрегационная способность тромбоцитов наблюдалась у пациентов, страдающих ОА в сочетании с АГ (табл. 2). Показатели агрегации данной группы значительно превышали таковые у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Спонтанная агрегация у пациентов с изолированным ОА не отличалась от контрольных параметров. Существенных различий между пациентами 1 и 2-й групп зафиксировано не было.

Анализ параметров агрегации с использованием в качестве индуктора адреналина в концентрации 10 мкг/мл показал, что агрегационная способность тромбоцитов у пациентов 2-й группы была существенно выше, чем у здоровых и больных изолированным ОА ( $p < 0,05$ ). При сравнении

Таблица 2

**Агрегационная способность тромбоцитов у больных остеоартрозом (ОА) с нормальным уровнем АД и в сочетании с артериальной гипертензией (АГ)**

Группы обследованных	Кривая среднего размера агрегатов (медиана [25 – 75 перцентиль])			
	спонтанная агрегация		адреналин, 10 мкг/мл	
	макс. знач., ед.	макс. накл., ед./мин	макс. знач., ед.	макс. накл., ед./мин
Контроль (n=22)	0,98 [0,9 – 1,2]	0,26 [0,24–0,5]	3,9 [2,2 – 6,9]	3,5 [3 – 11,6]
1-я группа больные ОА (n=77)	1,33 [1,0 – 1,9]	0,41 [0,2 – 0,8]	4,5 [2,2 – 6,3]	3,3 [1,8 – 5,4]
2-я группа больные ОА и АГ (n=25)	1,6 [1,3 – 1,9] p <sub>к-2</sub> <0,05	0,5 [0,4 – 0,79]	6,4 [5,9 – 7,1] p <sub>к-2</sub> <0,05 p <sub>1-2</sub> <0,05	5 [4,2 – 18,4] p <sub>к-2</sub> <0,05 p <sub>1-2</sub> <0,05

Примечание: макс. знач. – максимальное значение; макс. накл. – максимальный наклон; p<sub>к-1</sub> – различия между контрольной и 1-й группами; p<sub>1-2</sub> – между группами пациентов; p<sub>к-2</sub> – между контрольной и 2-й группами.

концентрации медиаторов воспаления в группах больных ОА с нормальным АД и в сочетании с АГ установлено, что уровни провоспалительных цитокинов в крови (IL-1β, TNF-α,) были достоверно выше в 1 и 2-й группах больных, чем в контроле. Отмечалось также увеличение содержания этих цитокинов у пациентов с ОА в сочетании с АГ по сравнению с их уровнем у больных изолированным ОА (табл. 3). Выявлена прямая корреляция между агрегационной активностью тромбоцитов и концентрацией IL-1β (R=0,6; p<0,01); кроме того, агрегационный потенциал крови был тем выше, чем более высоких значений достигал уровень TNF-α (R=0,4; p<0,05).

повышенная агрегация тромбоцитов [1, 5]. Отсутствие изменений агрегационного потенциала кровяных пластинок у больных изолированным ОА, вероятно, объясняется вторичностью отклонений в тромбоцитарном звене гемостаза при сочетании ОА и АГ. Медиаторы воспаления, такие как IL-1β, ФНО-α, модулируют уровень продукции нейромедиаторов и стимулируют симпатико-адреналовую систему [9, 11, 12]. Кроме того, ФНО-α способствует повышению генерации свободных радикалов, а окислительный стресс является одной из причин интенсификации процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации оксида азота [2, 7]. Хроническое воспаление, повы-

Таблица 3

**Содержание цитокинов в крови больных остеоартрозом (ОА) в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) (медиана [25–75 перцентиль])**

Показатели	Контроль (n=22)	1-я группа больные ОА (n=77)	2-я группа больные ОА и АГ (n=25)	p
IL-1β, пг/мл	16,7 [12,1–18,1]	19,8 [14,1–22,4]	24,6 [18,1–32,1]	p <sub>к-1</sub> <0,01 p <sub>к-2</sub> <0,05 p <sub>1-2</sub> <0,05
TNF-α, г/мл	8,6 [7,8 – 9,7]	9,27 [8,5 – 12,13]	12,8 [11,7 – 14,3]	p <sub>к-1</sub> <0,01 p <sub>к-2</sub> <0,05 p <sub>1-2</sub> <0,05

Примечание: p<sub>к-1</sub> – достоверность различий между группами 1 и 2, p<sub>1-2</sub> – достоверность различий между группами 2 и 3; p<sub>к-2</sub> – между группами 1 и 3.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой агрегационной активности тромбоцитов у людей, страдающих ОА в сочетании с АГ. Известно, что из совокупности нарушений параметров системы гемостаза, способных индуцировать усиленное тромбообразование, при АГ доминирует

шленная секреция провоспалительных цитокинов, активация симпатико-адреналовой системы и длительный болевой синдром обуславливают развитие эндотелиальной дисфункции у больных ОА. Эндотелиальная дисфункция характеризуется уменьшением синтеза оксида азота, одновременным по-

вышением образования фактора Виллебранда и тромбосана А2, что является одним из основных механизмов усиления агрегации тромбоцитов [8, 10]. Антитромбогенный эффект оксида азота связан с его способностью тормозить экспрессию адгезивных молекул эндотелия и усиливать продукцию простаглицина [2]. В свою очередь, тромбосан А2 и фактор Виллебранда способствуют активации, адгезии и агрегации тромбоцитов [8].

Таким образом, у пациентов с ОА выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов, при этом максимальное содержание IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  отмечено у больных ОА в сочетании с АГ. Усиление спонтанной и индуцированной адреналином агрегации тромбоцитов, а также наличие взаимосвязи между содержанием вышеуказанных цитокинов и агрегационным потенциалом крови у пациентов с сочетанием ОА и АГ свидетельствуют о патогенетической роли этих изменений в развитии АГ у больных данной категории.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Витковский Ю.А. Состояние защитных систем при гипертониях и ишемической болезни сердца. — Чита, 1999. — 88 с.

2. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. — М., 2004. — 179 с.

3. Демина А.Б., Радеженко-Лоповок С.Г., Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Причины смерти больных с ревматическими заболеваниями в Москве // Тер. арх. — 2005. — №4. — С. 77 — 82.

4. Жук М.Ю., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Нарушения плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с сочетанием артериальной гипертензии и дислипотеидемии // Цитокин. воспален. — 2006. — №4. — С. 33 — 39.

5. Карпов Ю.А. Ацетилсалициловая кислота — ключевая позиция в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений // Русский мед. ж. — 2008. — №11. — С. 1554 — 1557.

6. Карпов Ю.А., Куликова Т.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты: вопросы сердечно-сосудистой безопасности // Актуал. вопр. болезн. сер. сосуд. — 2010. — №4. — С. 60 — 65.

7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб, 2008. — 552 с.

8. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита, 2010. — 832 с.

9. Шаврин А.П., Головской Б.В. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления // Цитокин. воспален. — 2006. — Т. 5, №4. — С. 10 — 12.

10. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 1285 — 1295.

11. Hawrylowich C.M., Howells G.L., Feldman M. Platelet-derived interleukin-1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production // J. Exp. Med. — 1991. — Vol. 174, №4. — P. 785 — 790.

12. Li H.J., Gong Y.G., Zhu D.E. Essential hypertension is associated with subclinical inflammation // Am. J. Hypertension. — 2004. — Vol. 22, №2. — P. 323 — 326.

УДК 616.36-089.87-005.1-08: 615.849.19

## УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛАЗЕРНОЙ СВАРКИ ДЛЯ ПЛАСТИЧЕСКОГО ЗАКРЫТИЯ ПАРЕНХИМАТОЗНОЙ РАНЫ

Илья Яковлевич Бондаревский

Челябинская государственная медицинская академия

#### Реферат

**Цель.** Улучшение результатов резекций печени с помощью высокоинтенсивного лазерного излучения.

**Методы.** На основании морфологических, температурных исследований в эксперименте изучены изменения ткани печени при действии высокоинтенсивного лазерного излучения. Апробирована и морфологически оценена эффективность лазерной «сварки» ксеногенной брюшины и паренхиматозной раны печени в сравнении с применением фармакологических препаратов местного действия «ТахоКомб» и «Beriplast P». В клинике оценены объём кровопотери и количество послеоперационных осложнений при резекциях печени с использованием разработанного метода.

**Результаты.** Воспалительная реакция в ткани печени после лазерного воздействия приводит к формированию нежного соединительнотканного рубца к 14-м суткам после резекции. Применение аппаратно-пластического способа резекции и герметизации раны печени при помощи лазерной «сварки» достоверно уменьшает кровопотерю при гемигепатэктомиях и частоту послеоперационных осложнений.

**Выводы.** Предложенные методы резекции печени и герметизации паренхиматозной раны имеют большие перспективы для применения в клинической практике.

**Ключевые слова:** резекция печени, лазерная «сварка», кровопотеря.

**IMPROVING THE RESULTS OF LIVER RESECTION BY USING LASER WELDING FOR PLASTIC CLOSURE OF PARENCHYMAL WOUNDS.** I.Ya. Bondarevskiy. Chelyabinsk State Medical Academy. **Aim.** To improve the results of liver resection by using high-intensity laser emission. **Methods.** Based on morphological and temperature experiments studied

\* Автор для переписки: bond\_il@mail.ru